

Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen

Barbara Hasse¹, Angela Huttner², Benedikt Huttner², Martin Egger³, Giorgio Zanetti⁴,

Jonas Marschall⁵, Kathrin Mühlemann⁶, Stephan Harbarth²

¹ Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universität und Universitätsspital Zürich

² Service de Prévention et Contrôle de l'Infection, Hôpitaux Universitaires de Genève

³ Medizinische Klinik, Infektiologie und Spitalhygiene, Spital Emmental, Burgdorf

⁴ Service de médecine préventive hospitalière et Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire (CHUV) et Université de Lausanne

⁵ Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universität Bern und Inselspital Bern

⁶ Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern und Inselspital Bern, in memoriam

1. EINLEITUNG

Harnwegsinfektionen (HWI) gehören zu den häufigsten Infektionskrankheiten¹. Da es einen direkten Zusammenhang zwischen Antibiotikagebrauch und Antibiotikaresistenzen gibt², sind Behandlungsempfehlungen zum Thema HWI, welche auch den ökologischen Kollateralschaden der Antibiotika mitberücksichtigen, wichtig. Im März 2011 publizierten die Amerikanische Gesellschaft für Infektiologie (IDSA; Infectious Diseases Society of America) und die Europäische Gesellschaft für Mikrobiologie und Infektiologie (ESCMID; European Society on Clinical Microbiology and Infectious Diseases) gemeinsam neue Richtlinien¹.

Eine Gruppe von Experten der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie präsentiert hier eine Adaptation der erwähnten IDSA / ESCMID Guidelines. Damit Empfehlungen einen günstigen Einfluss auf den Behandlungserfolg haben, muss die lokale Antibiotikaresistenz berücksichtigt werden. Schweizerische Daten von *Escherichia coli*, dem wichtigsten Erreger von unkomplizierter Zystitis und Pyelonephritis, zeigen eine hohe Chinolon- und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP/SMX) Resistenzrate (17.3 % respektive 26.5%)³.

Die im Folgenden aufgeführten Behandlungsempfehlungen sollen in erster Linie eine Entscheidungshilfe für Ärzte in Alltagssituationen darstellen und stellen keine erschöpfende Übersicht

zum Thema dar. Der interessierte Leser sei für detaillierte Informationen auf die angegebenen Referenzen verwiesen.

Diese Behandlungsrichtlinien befassen sich mit den folgenden Diagnosen:

- Unkomplizierte Zystitis
- Unkomplizierte Pyelonephritis
- Asymptomatische Bakteriurie

Auf die Abhandlung der nachfolgenden Themen wurde ganz verzichtet, um den Umfang dieser aktuellen Behandlungsempfehlung nicht zu sprengen:

- Prophylaxe bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (siehe Tabelle 1)

2.METHODIK

Zusammensetzung der Expertengruppe: Bei der Zusammensetzung der Expertengruppe wurde Wert darauf gelegt, Repräsentanten aller Landesteile zusammenzubringen.

Prozess: Die Behandlungsempfehlungen basieren auf den IDSA / ESCMID Guidelines, welche im Jahr 2011 publiziert wurden ¹. Es wurde kein separater Literaturreview durchgeführt. Ein Abschnitt zum Thema HWI beim Mann wurde beigelegt, allerdings ohne Therapierichtlinien. Des Weiteren findet sich ein praxisrelevanter Abschnitt zum Thema asymptomatische Bakteriurie, der überwiegend auf den IDSA-Richtlinien von 2005 basiert ⁴.

Interessenskonflikte: keiner der Autoren hat einen Interessenskonflikt zu deklarieren.

Einbezug von professionellen Organisationen: diese Behandlungsempfehlungen wurden von der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SGINF), der Schweizerischen Gesellschaft für Urologie (SGU), der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie (SGGG) sowie der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (SGAM) gegengelesen und gutgeheissen.

3. AKUTE UNKOMPLIZIERTE ZYSTITIS (Frauen ohne Risikofaktoren)

3.1 Definition

Eine Zystitis ist eine akute bakterielle Infektion der Harnblase. Die Literatur befasst sich vor allem mit der Behandlung der unkomplizierten Zystitis bei Frauen. Kriterien für eine komplizierte Harnwegsinfektion sind in Tabelle 1 aufgeführt.

3.2 Diagnose

Die Diagnose einer Zystitis basiert auf dem Vorliegen von typischen Symptomen (siehe unten) kombiniert mit dem Nachweis einer Bakteriurie (Definition siehe unten) und/ oder einer Leukozyturie. Urin, welcher nicht frisch gelöst und sauber abgenommen wurde (d.h. nicht Mittelstrahlurin ohne Plattenepithelien oder durch Katheterisierung gewonnen), ist für eine Urinkultur ungeeignet.

Klinische Symptome und Zeichen: 90% Wahrscheinlichkeit einer akut unkomplizierten Zystitis wenn alle nachfolgenden Kriterien erfüllt sind ⁵:

- Ein oder mehrere der folgenden Symptome (neu aufgetreten): Dysurie, Pollakisurie, Harndrang oder Hämaturie.
- Kein Flankenschmerz oder Fieber
- Keine Hinweise auf einen vaginalen Infekt
- Keine Risikofaktoren für eine komplizierte Infektion (siehe Tabelle 1)

Bakteriurie: wird als signifikant erachtet, wenn ein uropathogener Keim kultiviert wird in einer minimalen Konzentration von wenigstens

- 10^2 cfu/mL in einer sauber abgenommenen Urinprobe bei symptomatischen Frauen oder bei einer durch einen Einmalkatheter abgenommene Urinprobe
- 10^3 cfu/mL in einer sauber gewonnenen Urinprobe bei symptomatischen Männern oder wenn die Probe von einem Patienten mit einem Blasenkatheter stammt ⁴.

Diagnostische Untersuchungen

- Eine Urinanalyse (Streifentest mit oder ohne Mikroskopie des Urinsedimentes) ist indiziert. Eine Leukozyturie (10 oder mehr Leukozyten pro Gesichtsfeld oder ein positiver Urinstreifentest mit positiver Leukozytenesterase) kann als Surrogat für eine Bakteriurie gelten, wenn über eine empirische Therapie vor dem Erhalt der Kulturergebnisse entschieden wird. Ein Nitrit-Streifentest

erhöht die Sensitivität für die Identifikation einer signifikanten Bakteriurie geringfügig (durch Erfassung der seltenen Harnwegsinfektionen mit fehlender Leukozyturie); ein negativer Nitrit-Streifentest erhöht aber wegen seiner beschränkten Sensitivität den negativen Vorhersagewert (Ausschluss einer signifikanten Bakteriurie) im Vergleich zum Leukozytennachweis mittels Esterase nicht ⁶. Die Anwesenheit von Plattenepithelien im Urinsediment ist ein Indikator für eine Kontamination der Urinprobe.

- Bei Frauen mit akuter Zystitis ist eine Urinkultur nicht indiziert, falls kein Rückfall (Rezidiv innerhalb kurzer Zeit) vorliegt. Bei allen anderen Situationen ist eine Urinkultur empfohlen, so auch vor Antibiotikagabe bei Frauen mit häufig rezidivierender Zystitis.
- Das mikrobiologische Spektrum der akuten, unkomplizierten Zystitis umfasst hauptsächlich *Escherichia coli* (75-95%), gefolgt von *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp* und *Staphylococcus saprophyticus*.

3.3 Behandlung

Symptomatische Behandlung ohne Antibiotika

- Die akute unkomplizierte Zystitis heilt in etwa der Hälfte der Fälle spontan aus ^{7,8,9}. Eine lediglich symptomatische Behandlung kann jedoch nicht generell empfohlen werden, da die symptomatische Behandlung ohne Antibiotika in mindestens der Hälfte der Fälle mit einer Verlängerung der Symptombdauer einhergeht ¹⁰. Allerdings könnte auf Wunsch der Patientin eine Verschreibung der Antibiotika in Reserve („Standby Treatment“) oder die verzögerte empirische Verschreibung der Antibiotika nach 48 Stunden Symptombdauer („Delayed Prescription“) helfen, den Antibiotikaverbrauch zu senken ¹¹. Das Risiko der Progression einer unkomplizierten Zystitis zu einer Pyelonephritis ist gering ¹².

Empirische Behandlung bei nicht-schwangeren Frauen mit unkomplizierter Zystitis (Tabelle 2).

- Studien zum Thema akut unkomplizierte HWI betreffen vor allem nicht-schwangere Frauen. Bei Männern muss ein komplizierter Harnwegsinfekt immer sorgfältig ausgeschlossen werden.
- Überlegungen vor der Wahl einer antibiotischen Behandlung:
 - Patient: Epidemiologische Faktoren, Allergien, Reiseanamnese, frühere Anamnese einer Harnwegsinfektion, frühere Antibiotikaexposition, Familienanamnese, Schwangerschaft, Blasenkatheter, urologische Vorerkrankungen

- Antibiotikum: Effizienz, Nebenwirkungsprofil, und Kosten. Tabelle 2 listet die wichtigsten Antibiotika der 1. und 2. Wahl auf.
- Bevölkerung: Lokale Prävalenz von Antibiotikaresistenzen, ökologische Nebenwirkungen der Antibiotikabehandlung (Selektion von resistenten Bakterien wie zum Beispiel Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* [MRSA] oder Extended-Spektrum Beta-Laktamase [ESBL]-produzierenden Enterobacteriaceae).
- Behandlungsdauer: siehe Empfehlungen in Tabelle 2.

4. HARNWEGSINFEKTIONEN BEIM MANN

Während zumeist ambulante Frauen in gutem Gesundheitszustand an HWI erkranken, sind Ärzte häufig auch mit HWI in anderen Personengruppen konfrontiert (z.B. ältere Personen mit Urinkathetern oder Männer). Viele Lehrbücher rechnen alle HWI des Mannes zu den komplizierten Harnwegsinfektionen, da komplizierende Faktoren (z.B. urologische Abnormalitäten) in dieser Patientengruppe häufig sind. Zudem ist die Harnwegsinfektion des Mannes oft mit einer Prostatitis vergesellschaftet. Während die Harnwegsinfektion der Frau in der wissenschaftlichen Literatur gut dokumentiert ist, trifft dies beim Mann nur sehr bedingt zu. Viele Fragen bleiben offen, so z.B.

- Sollte jeder Harnwegsinfekt des Mannes wie eine Prostatitis behandelt werden?
- Ist eine gute Penetration der Antibiotika in die Prostata essentiell?
- Was ist die optimale Behandlungsdauer?
- Brauchen alle Männer mit Harnwegsinfektion eine urologische Untersuchung?

Eine detaillierte Diskussion dieser Fragen würde den Rahmen dieser Guidelines sprengen. Es gilt aber:

- Urinkultur bei allen Männern mit einer vermuteten Harnwegsinfektion
- Ausschluss einer sexuell übertragbaren Erkrankung (Chlamydien, Gonokokken) bei sexuell aktiven Männern
- Konzeptuell sind antimikrobielle Substanzen mit einer guten Prostata-Gewebegängigkeit wünschenswert, aber die klare Evidenz für diesen Anspruch, basierend auf klinischen Studien, fehlt. Antibiotika mit einer exzellenten Prostata-Gewebepenetration sind TMP/ SMX und die Chinolone. Im Falle einer Harnwegsinfektion mit einem Uropathogen, welches empfindlich auf diese Antibiotika ist, sollte diesen der Vorzug gegeben werden. Beta-Laktame penetrieren

schlechter in die Prostata, können aber in speziellen Situationen trotzdem verschrieben werden (z.B. Harnwegsinfektion durch Amoxicillin-empfindliche *Enterococcus* spp).

- Behandlungsdauer ohne Zeichen von Prostatamitbeteiligung (Fieber und/oder Schmerzen bei der Prostatapalpation) oder Pyelonephritis 7-10 Tage, bei Verdacht auf Pyelonephritis mindestens 2 Wochen, und bei Prostatitis 2-3 Wochen.
- Urologische Abklärung bei Männern mit rezidivierenden oder aufsteigenden und therapieresistenten HWI. Eine Harnwegsinfektion, welche mit den Zeichen einer akuten Prostatitis einhergeht (Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$, druckdolente Prostata bei der Rektalpalpation sollte die sonographische Suche nach Restharn auslösen).

5. AKUTE UNKOMPLIZIERTE PYELONEPHRITIS (Frau)

5.1 Definition

Eine aufsteigende Harnwegsinfektion, welche das Becken oder das Parenchym der Nieren involviert, wird Pyelonephritis genannt. Fieber und Flankenschmerz bzw. Klopfdolenz oder schmerzhaftes bimanuelle Palpation der Niere sind typische Symptome. Für diese Richtlinie beinhaltet der Begriff Pyelonephritis auch einen febrilen Harnwegsinfekt ohne Flankenschmerz oder Klopfempfindlichkeit des vertebro-kostalen Übergangs, da Fieber im Kontext einer Harnwegsinfektion im Normalfall einen Befall des oberen Harntraktes impliziert.

5.2 Diagnose

Die Diagnose einer Pyelonephritis wird gestellt, wenn typische Symptome bestehen, verbunden mit einer signifikant positiven Urinkultur, oder mit einer Leukozyturie.

Klinische Symptome und Zeichen

- Fieber ($>38.3^{\circ}\text{C}$)
- Flankenschmerzen und/oder Druckempfindlichkeit des vertebro-kostalen Übergangs (nicht obligat).
- Symptome und Zeichen einer Zystitis (nicht obligat)
- Bei älteren, gebrechlichen und immunsupprimierten Patienten kann das Fieber abgeschwächt oder fehlend sein; bei diesen Patienten können ein deutlich reduzierter Allgemeinzustand und humorale Entzündungszeichen einziger Ausdruck einer Pyelonephritis sein.

Mikrobiologische Untersuchungen

- Eine Urinkultur ist immer indiziert. Die Kriterien für eine signifikante Bakteriurie und den Gebrauch einer Leukozyturie für die Vermutungsdiagnose sind die gleichen wie für die Zystitis (siehe oben)
- Wenigstens zwei Sets von Blutkulturen sollte bei hospitalisierten Patienten, abgenommen werden.

5.3 Behandlung

Symptomatische Behandlung ohne Antibiotika nicht empfohlen. Selbstverständlich erfolgt eine Symptombekämpfung gemäss dem Ermessen des behandelnden Arztes

Erwägungen

- Schweregrad der Erkrankung bei der Präsentation, lokale Resistenzsituation, Patienten-faktoren (Allergien, Toxizitäten etc).
- Kriterien für eine intravenöse (iv) Therapie: objektive klinische Kriterien (z.B. Sepsis, Nausea, Erbrechen, fragliche Compliance); initiale Therapie für Patienten, welche wahrscheinlich mit einem oralen Regime entlassen werden; hohe Prävalenz von Resistenz für TMP/SMX (>20%) und Fluorochinolone (>15%) bei *E. coli*
- Details zur Behandlung siehe Tabelle 3

6. ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE (Mann und Frau)

6.1 Definition

Präsenz von Bakterien im Urin, welche nicht durch Kontamination bei der Uringewinnung entstanden ist, in Abwesenheit von Symptomen eines Harnwegsinfektes. Da eine symptomatische Harnwegsinfektion eine akute Erkrankung ist, sind chronische urogenitale Symptome nicht als Indiz für das Vorliegen einer symptomatischen (und daher behandlungsbedürftigen) Harnwegsinfektion zu werten. Wird in Gegenwart von chronischen urogenitalen Symptomen ohne akute Verschlechterung eine Bakteriurie nachgewiesen, ist diese wie eine asymptomatische Bakteriurie zu werten.

6.2 Diagnose

Die Diagnose einer asymptomatischen Bakteriurie sollte bei Frauen und Männern auf den Resultaten einer nicht-kontaminierten Urinprobe basieren ⁴

- Situation spontan gelöste Urinprobe: Eine asymptomatische Bakteriurie ist definiert als zwei konsekutive, sauber gewonnene Urinproben mit Isolation des gleichen Bakterienstammes in der quantitativen Anzahl von wenigstens 10^5 cfu/mL. Alternativ ist eine einzelne Urinprobe von hoher Qualität auch akzeptabel.
- Situation Einmalkatheter: Eine asymptomatische Bakteriurie ist definiert als eine durch einen Einmalkatheter gewonnene Urinprobe mit einer Bakterienspezies in der quantitativen Anzahl von wenigstens 10^2 cfu/mL.
- Situation Blasenkatheeter: Eine katheeter-assoziierte asymptomatische Bakteriurie ist definiert als eine einzelne aus dem Katheter gewonnene Urinprobe mit einer Bakterienspezies in der quantitativen Anzahl von wenigstens 10^3 cfu/mL.

6.3 Screening

Ein Screening für eine asymptomatische Bakteriurie ist nur in den folgenden Situationen empfohlen:

- Schwangere Frau: eine Urinkultur, zumindest einmalig im beginnenden zweiten Trimester
- Nicht schwangere Frau und Mann: ein Screening ist indiziert vor einer transurethralen Resektion der Prostata und vor anderen urologischen Eingriffen, bei welchen Schleimhautblutungen zu erwarten sind.

Ein Screening für eine asymptomatische Bakteriurie ist nicht empfohlen für die meisten anderen Situationen; wissenschaftliche Evidenz spricht gegen die Behandlung und somit gegen die Suche nach einer asymptomatischen Bakteriurie bei folgenden Personen:

- Prämenopausale, nicht-schwangere Frauen
- Personen mit Diabetes mellitus
- Ältere Personen
- Personen mit Rückenmarksverletzungen
- Dauerkatheterträger
- Personen mit Harnableitungsstörungen (transkutane Ureterostomie Bricker, orthotope Neoblase und durch die Haut katheterisierbare Neoblase)

6.4 Behandlung

Die Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie ist generell nicht empfohlen. Schwangerschaft und präoperativ vor urologischen Eingriffen, bei welchen Schleimhautblutungen zu erwarten sind, sind die einzigen Ausnahmen. Die Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie sollte nicht empirisch begonnen werden, sondern immer basierend auf Urinkulturergebnaten (Tabelle 4)

6.4.1. Schwangere Frauen

Schwangere Frauen mit einer asymptomatischen Bakteriurie haben ein 20 – 30fach erhöhtes Risiko eine Pyelonephritis zu entwickeln, sie entwickeln auch eher eine Frühgeburt oder haben Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewicht ⁴. Die Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft basiert auf den Antibiotikaempfindlichkeitsdaten des identifizierten uropathogenen Keimes. Tabelle 5 zeigt verschiedene Auswahlmöglichkeiten von antiinfektiven Substanzen in dieser Situation.

6.4.2 Urologische Eingriffe mit zu erwartenden Schleimhautblutungen

Die Behandlung sollte einen Tag vor der urologischen Intervention, basierend auf den Antibiotikaempfindlichkeitsdaten des identifizierten uropathogenen Keimes begonnen werden.

DANKSAGUNG

Wir danken Dr. Cécile Delémont (SGAM), Prof. Christophe Iselin (SSU), Dr. Annette Kuhn (SGGG), und Prof. Bernard Hirschel (SGINF) für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

7. REFERENZEN

1. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. Mar 1 2011;52(5):e103-120.
2. Kronenberg A, Koenig S, Droz S, Muhlemann K. Active surveillance of antibiotic resistance prevalence in urinary tract and skin infections in the outpatient setting. *Clin Microbiol Infect*. Dec 2011;17(12):1845-1851.
3. Antibiotikaresistenzdaten E. coli Schweiz. <http://www.anresis.ch>; accessed 11. Mai 2014.
4. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. Mar 1 2005;40(5):643-654.
5. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA*. May 22-29 2002;287(20):2701-2710.
6. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis*. Apr 15 2004;38(8):1150-1158.
7. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract*. Sep 2002;52(482):729-734.
8. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(4):296-301.
9. Bleidorn J, Gagyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection?-- results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med*. 2010;8:30.
10. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect*. Feb 2009;58(2):91-102.
11. Little P, Moore MV, Turner S, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c199.

12. Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis*. Jan 1996;22(1):91-99.
13. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther*. Nov 1999;21(11):1864-1872.
14. Ceran N, Mert D, Kocdogan FY, et al. A randomized comparative study of single-dose fosfomycin and 5-day ciprofloxacin in female patients with uncomplicated lower urinary tract infections. *J Infect Chemother*. Dec 2010;16(6):424-430.
15. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med*. Nov 12 2007;167(20):2207-2212.
16. Arredondo-Garcia JL, Figueroa-Damian R, Rosas A, et al. Comparison of short-term treatment regimen of ciprofloxacin versus long-term treatment regimens of trimethoprim/sulfamethoxazole or norfloxacin for uncomplicated lower urinary tract infections: a randomized, multicentre, open-label, prospective study. *J Antimicrob Chemother*. Oct 2004;54(4):840-843.
17. Iravani A, Klimberg I, Briefer C, Munera C, Kowalsky SF, Echols RM. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother*. Mar 1999;43 Suppl A:67-75.
18. Nicolle LE, Madsen KS, Debeeck GO, et al. Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(7):487-492.
19. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. *JAMA*. Feb 8 2012;307(6):583-589.
20. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA*. Feb 23 2005;293(8):949-955.
21. Barber AE, Norton JP, Spivak AM, Mulvey MA. Urinary tract infections: current and emerging management strategies. *Clin Infect Dis*. Sep 2013;57(5):719-724.

22. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA*. Mar 22-29 2000;283(12):1583-1590.
23. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. Aug 4 2012;380(9840):484-490.
24. Sanchez M, Collvinent B, Miro O, et al. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomised controlled trial. *Emerg Med J*. Jan 2002;19(1):19-22.
25. ACOG Committee Opinion No. 494: Sulfonamides, nitrofurantoin, and risk of birth defects. *Obstet Gynecol*. Jun 2011;117(6):1484-1485.

Tabelle 1 Kriterien für komplizierte Harnwegsinfektionen

Anatomische Veränderungen	Funktionelle Veränderungen
Angeborene anatomische Veränderungen	Funktionelle Veränderungen
Ureterabgangsstenose	Harnleiterschienen/ Nephrostomie
Phimose (Kinder)	Harntransport- und Entleerungsstörungen
Obstruktiver, refluxiver Megaureter	Detrusor/Sphinkter-dysregulation
Harnröhrenklappen	Harnblasenkatheter
Erworbene anatomische Veränderungen	Störungen der Immunität
Nieren- und Harnleitersteine	Starke Immunsuppression
Nierenkelchdivertike	
Harnblasendivertikel I	
Harnblasentumore	
Harnleiter-oder Urethrastrikturen	
Operative Veränderungen oder Veränderungen durch Strahlentherapie	
Prostatavergrösserung	
Phimose (Erwachsene)	
Schwangerschaft	

Tabelle 2 Empirische Therapie-Empfehlungen bei ambulant behandelten Frauen mit einer akuten, unkomplizierten Zystitis

Die Auflistung der Substanzen der 1.Wahl (Fosfomycin, Nitrofurantoin und Trimethoprim/ Sulfamethoxazol) geschieht alphabetisch und ist nicht wertend gedacht.

Antiiinfektive Substanz	Dosierung	Behandlungsdauer	Referenzen
Therapie (1. Wahl)			
Fosfomycin ¹	1 x 3 g	Einzeldosis	13,14
Nitrofurantoin	2 x 100 mg	5 Tage	15
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol ²	2 x 160/800 mg	3 Tage	16,17
Therapie (2. Wahl)			
Norfloxacin ³	2 x 400 mg	3 Tage	18
Cefuroxim ^{3,4}	2 x 500 mg	7 Tage	19
Amoxicillin/ Clavulansäure ^{3,4}	2 x 875/125 mg	3 Tage	20
	oder		
	3 x 500/125 mg		

¹ Eine Metaanalyse von Falagas et al hat eine „Non-Inferiority“ von Fosfomycin zur Behandlung von Harnwegsinfektionen gezeigt ¹⁰, wobei Daten einer grossen, unveröffentlichten klinischen Studie aus den USA in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden ²¹.

² Ca. 70-80% der Urinisolate in der Schweiz sind empfindlich auf TMP/SMX. TMP/SMX sollte, angesichts der hohen klinischen Erfolgsrate (85%), trotz Resistenzprävalenz von 20-30% als valide Option für eine Erstbehandlung der unkomplizierten Zystitis beibehalten werden. Diese Antibiotikaresistenz-Daten stammen aus der passiven Resistenzüberwachung von Grosslaboratorien und sind nicht repräsentativ für Frauen mit unkomplizierter Zystitis. In der passiven Resistenzüberwachung (ohne klinisch-epidemiologische Einzeldaten) sind Patienten überrepräsentiert, welche kürzlich Antibiotika erhalten haben, welche Risikofaktoren für Resistenzen haben, welche kränker sind und bei denen die Wahrscheinlichkeit, dass das zuerst verschriebene Antibiotikaregime nicht gewirkt hat, grösser ist ².

² Der Gebrauch von Betalaktamen oder Chinolonen ist nur empfohlen, wenn andere Substanzen kontraindiziert sind (Kreatininclearance unter 30 ml/min, Allergien gegen Antibiotika der 1. Wahl).

³ Betalaktam-Antibiotika haben im Vergleich zu anderen Substanzen eine geringere Effizienz bei Harnwegsinfektionen, da die Eradikationsrate von Uropathogenen tiefer ist.

Tabelle 3 Empfohlene empirische Behandlung von Frauen mit akuter, unkomplizierter Pyelonephritis

Antiiinfektive Substanz	Dosierung	Behandlungsdauer	Referenzen
Stabile Patientin Ciprofloxacin ¹	2 x 500 mg po	7 Tage	22,23
Patientin, Risiko für schweren Verlauf / Vorbehandlung mit Chinolon Ceftriaxon ^{2,3} oder Gentamicin ^{3,4}	1 x 2 g iv 1 x 5 mg/kg KG iv	bis Resistenztest bis Resistenztest	22,

¹ Eine akute Pyelonephritis bei Frauen (auch älteren Frauen) kann ambulant mit einer oralen Ciprofloxacin-Therapie während sieben Tagen behandelt werden ²³. Bei jüngeren Frauen sollte vor einer allfälligen Therapie mit Chinolonen eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

² Bei bekannter Kolonisierung der Patientin mit **Extended-Spektrum Betalaktamase-Bildnern (ESBL)** ist Vorsicht geboten mit einer empirischen Betalaktam-Therapie. Unter diesen Umständen kann die Verwendung eines Carbapenems (Bsp. Ertapenem 1 g iv.) oder eines Aminoglykosides erwogen werden

³ IDSA/ESCMID empfiehlt die empirische Therapie mittels eines dieser beiden Antibiotika im Falle einer Chinolon-Resistenzrate von > 10% ¹. Die Chinolon-Resistenzraten für *E. coli* in der Schweiz liegen zwischen 10 und 20%. Wir empfehlen daher den Gebrauch eines dieser beiden Antibiotika im Falle einer Sepsis oder bei fraglich-stabilen Patienten, welche trotzdem ambulant behandeln werden können. Die intravenöse Therapie sollte solange aufrechterhalten werden, bis die Resultate der Antibiotikaempfindlichkeitstestung vorliegen.

⁴ Der Gebrauch von Gentamicin ist empfohlen, weil das Risiko einer Selektion von **ESBL-bildenden Bakterien** bei Behandlung mit Aminoglykosiden tiefer liegt. Der Gebrauch von Gentamicin ist nicht empfohlen im Falle einer GFR < 60 ml/l/min. Falls eine Monotherapie mit Aminoglykosiden unerwünscht ist, kann ein Beta-Laktam Antibiotikum (z.B. Amoxicillin/Clavulansäure 4 x 1.2g täglich IV) hinzugefügt werden.

Gezielte Behandlung Pyelonephritis

Für die gezielte Behandlung ist eines der folgenden Antiiinfektiva zur oralen Behandlung empfohlen.

1. Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP/SMX) 2 x 160/800mg für 10-14 Tage
2. Ciprofloxacin 2x500mg, für 7 Tage bei Frauen, 14 Tage bei Männern

Falls das Uropathogen nicht TMP/SMX- oder Ciprofloxacin-empfindlich ist, sollten abhängig von der Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfung Ceftriaxon oder Gentamicin (Dosisempfehlungen siehe Tabelle 3) für 10 bis 14 Tage verabreicht werden.

Tabelle 4 Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie bei schwangeren Frauen

Die Auflistung von Fosfomycin, Nitrofurantoin und Trimethoprim/ Sulfamethoxazol geschieht alphabetisch und ist nicht wertend gedacht.

Antinfektive Substanz	Dosierung	Behandlungsdauer ^{1,4}	Referenzen
Therapie (1. Wahl)			
Fosfomycin	1 x 3 g	Einmaldosis	
Nitrofurantoin ²	2 x 100 mg	3-5 Tage	25
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol ²	2 x 160/800 mg	3-5 Tage	25
Therapie (2. Wahl)			
Cefuroxim ³	2 x 500 mg	3-5 Tage	
Amoxicillin/ Clavulansäure ³	2 x 875/125 mg	3-5 Tage	

¹ Die optimale Behandlungsdauer der asymptomatischen Bakteriurie bei schwangeren Frauen wurde bisher noch nicht festgelegt und kann im Einzelfall verlängert werden.

² Gemäss dem American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice können Sulfonamide und Nitrofurantoin als Mittel der ersten Wahl für Behandlung und Prävention von Harnwegsinfektionen während dem zweiten und dritten Trimenon gebraucht werden²⁵. TMP/SMX erfordert im letzten Trimester eine strenge Indikation. Die aktuelle Empfehlung lautet, TMP/SMX nur bei besonderer Resistenzlage und unter gleichzeitiger Substitution mit Folsäure mindestens 0.4 mg/Tag zu verschreiben. Da das Medikament plazentagängig ist und kompetitiv mit Bilirubin eliminiert wird, ist bei Neugeborenen, deren Mutter präpartal TMP/SMX erhalten hat, die Gefahr des Kernikterus erhöht und benötigt gezielte Kontrollen. Von Nitrofurantoin wird im 3. Trimester wegen der Gefahr der Induktion einer hämolytischen Anämie abgeraten.

³ Beta-Laktam Antibiotika haben, verglichen mit anderen Antinfektiva, eine niedrigere Effizienz betreffend Heilungs- und Bakterieneradikationsraten im Falle von Harnwegsinfektionen. Möglicher Grund dafür ist die tiefere Eradikationsrate von vaginalen Uropathogenen im Falle einer Betalaktam-Behandlung.

⁴ Bei schwangeren Frauen sollte nach Beendigung der Therapie der asymptomatischen Bakteriurie ein periodisches Screening für eine wiederkehrende Bakteriurie erfolgen.